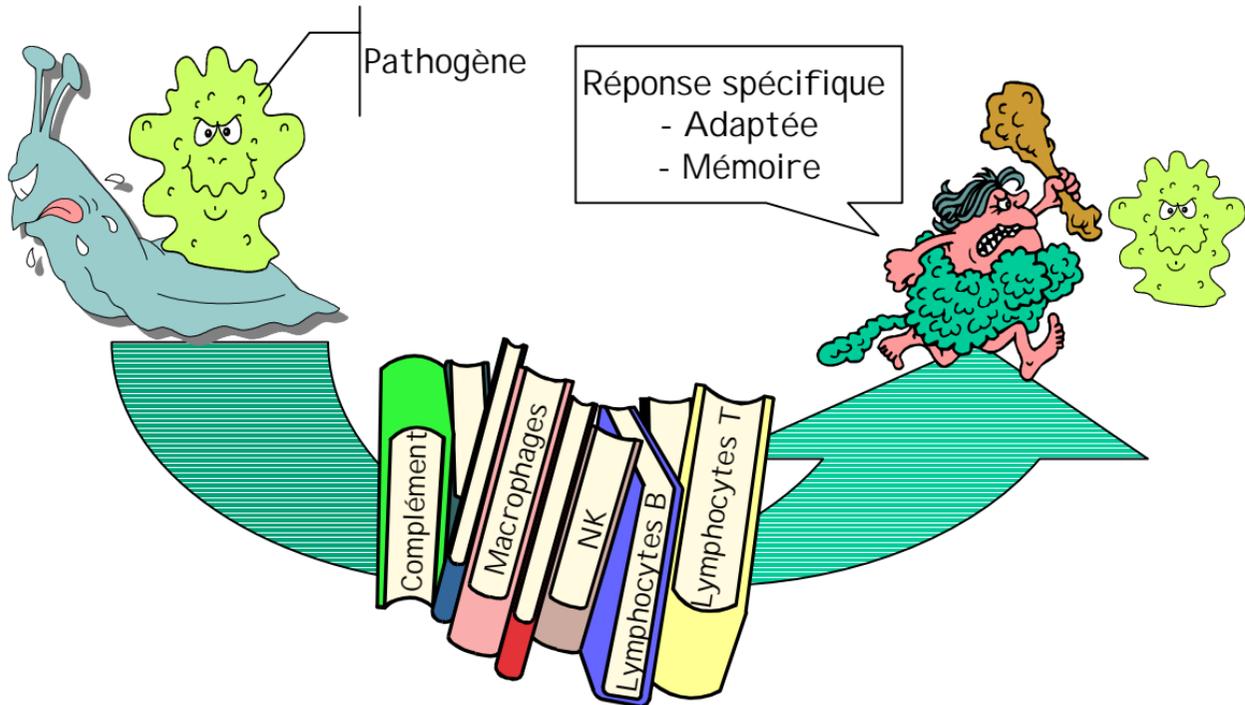


Le dilemme d'une réponse immunitaire efficace



- 1) Distinguer "le soi" du "non soi"
- 2) Réarrangements aléatoires de gènes codant pour les récepteurs

Évolution du concept d'auto-immunité

Historique



(1900) "*Horror autotoxicus*"

(1950) Auto-immunité pathologique

(1970-2000) Auto-immunité physiologique "sous contrôle"

- Les cellules VETO des années 1985-1990
- Les cytokines anti-inflammatoires
- L'apoptose

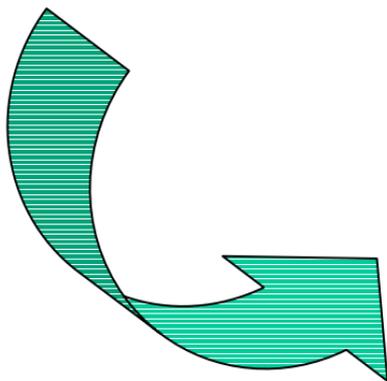
(1995-2000) Auto-immunité bénéfique

Mécanismes de contrôle

Insuffisants



Le dogme de la **tolérance**
centrale



"L'armée" de moyens de
contrôles périphériques



Mécanismes de sélection thymique

Rappels

Tolérance centrale

Théorie qualitative :

TCR-antagoniste-MHC

TCR-agoniste-MHC

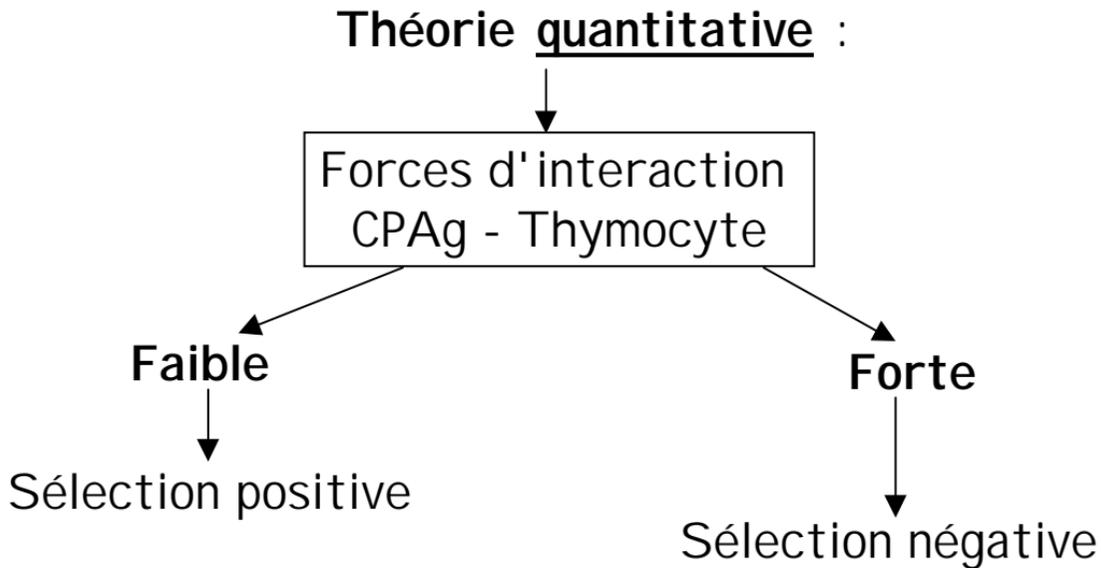
Sélection **positive**

Altération de la phosphorylation
de CD3 ζ et de ZAP70

Sélection **négative**

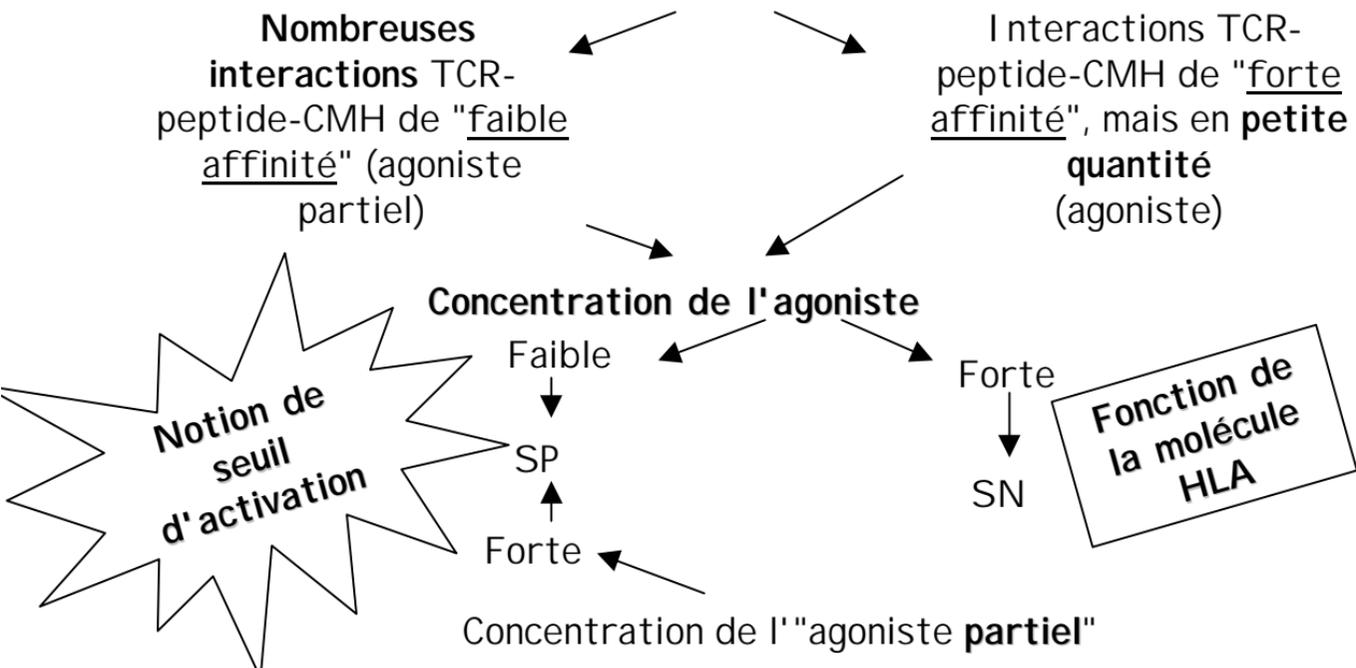
La même interaction pour une **cellule mature** conduit à l'absence de réactivité

Mécanismes de sélection thymique (2)



Théorie quantitative (2)

- Fonction des molécules d'adhérence : **limitée**, (\approx identiques entre les différents lymphocytes).
- Fonction +++ de l'avidité du TCR pour le complexe CMH-peptide.



Les mécanismes périphériques de tolérance

Le "comment" ?

- Contrôle *a priori*

- Agir sur la présentation de l'Ag
- Agir sur la coopération cellulaire



*Empêcher
l'activation*

- Contrôle *a posteriori*

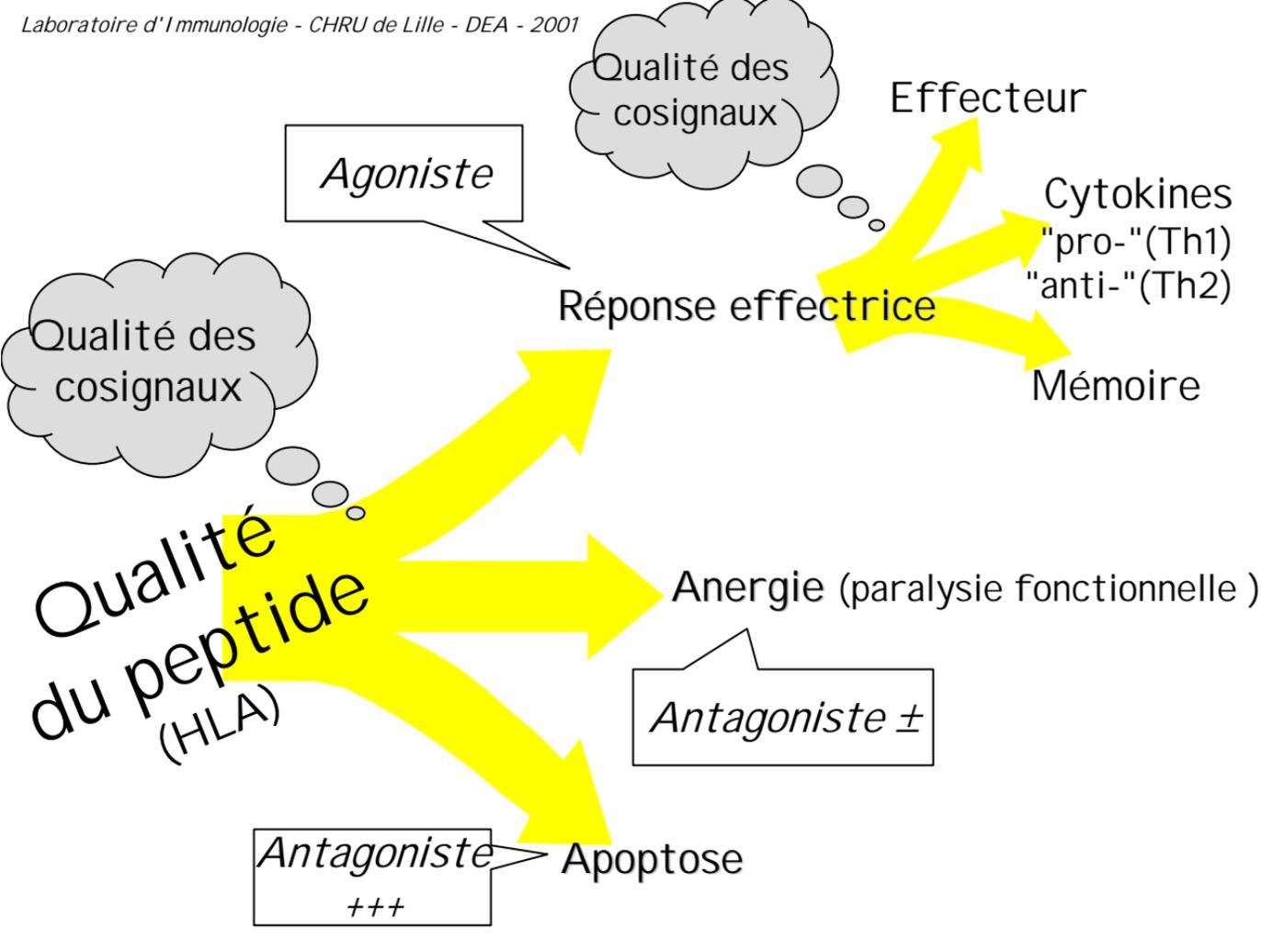
- Contrôler les effecteurs
- "Éliminer" les effecteurs indésirables
- Contrôler la migration des effecteurs



*Limiter les mécanismes
d'action*

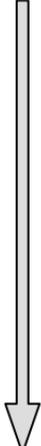
1) Présentation de l'Ag

- Notion de "sites privilégiés"
 - Absence de présentation de l'Ag : absence d'expression du CMH_I (œil, SNC...)
- Présentation de certains épitopes : vision "biaisée" du soi = "*homonculus immunologique*"
 - Forte densité d'expression → tolérance "haute zone"
 - "Ligand peptidique altéré" : Mécanismes # de ceux décrits pour les mécanismes de tolérance centrale



2) La coopération cellulaire

- Importance des co-signaux d'activation

- 
- Fonctions du système immunitaire ancestral de générer un environnement favorable à l'activation
 - Activation du complément
 - Rôle des récepteurs invariants ("MMAPI")
 - Activation des cellules sentinelles qui traduisent à leur tour le danger, en signaux biochimiques "compréhensibles" par les cellules spécialisées (LT, LB)
 - CD80/ CD86
 - Cytokines
- Expression inductible

Reconnaissance de l'Ag (agoniste) en l'absence de cosignaux

- Anergie
- Apoptose

Activation lymphocytaire : Théories (1)

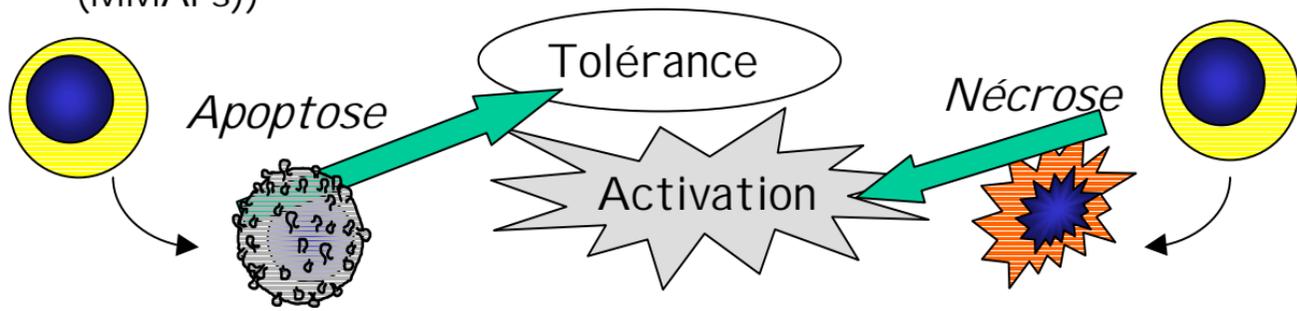
Matzinger : Théorie du danger

Signal TCR, spécifique d'Ag = inducteur de **mort** ou d'**anergie**

(Pas de distinction entre soi et non soi)

Signal 2 = **préserve de ces mécanismes de délétion**

= reconnaissance du danger (récepteurs très conservés dans l'échelle des espèces, capables d'agir avec des protéines du stress, des molécules très conservées chez les pathogènes (MMAPs))

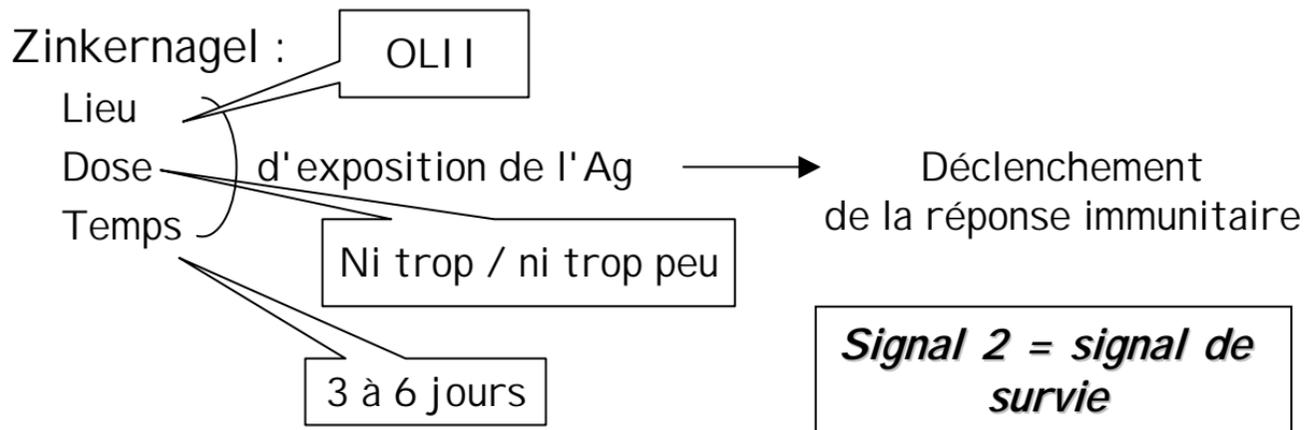


Théories (2)

Janeway : Danger = pathogènes

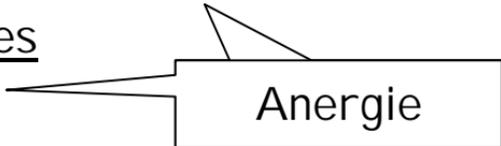
Signal T spécifique d'Ag = activateur insuffisant

Signal 2 = amplification des signaux d'activation (délivrés via le TCR)
= reconnaissance du pathogène (MMAPs) → expansion clonale
des seuls clones xénoréactifs



"Contrôle *a posteriori*"

- Rôle des récepteurs inhibiteurs (# KIRs)
 - CTLA-4, et autres IRS (CD32 : rôle bien documenté pour les mécanismes d'hypersensibilité)
- Cytokines anti-inflammatoires
 - TGF β , IL-10
 - IL-4
 - mais aussi IL-6, TNF, INF γ (fonction de la séquence de délivrance)
- Mécanismes d'apoptose (expression du Fas-L dans les organes cibles : œil, SNC, foie...)
- Détourner les effecteurs des sites à risque
 - Routage particulier (molécules d'adhérence)
- Le réseau idiotypique (Auto-Ac naturels en configuration germinale)



Anergie

Contrôle de l'autoréactivité : Réseau idiotypique

Mécanismes

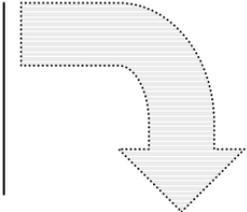
- Modulation du répertoire (T et B)
 - Élimination physique des cellules auto-réactives
- Blocage des sites "sensibles"
 - Encombrement stérique/masquage
- Détourner l'effecteur de sa cible
 - Image interne de l'Ag
- Augmenter le niveau d'expression d'un Ag
 - →tolérance haute zone / image interne de l'Ag
- Action sur les cytokines et leurs récepteurs
 - ↗ la production ($t_{\frac{1}{2}}$) des cytokines anti-inflammatoires
 - ↘ la production ($t_{\frac{1}{2}}$) des cytokines pro-inflammatoires

Les effecteurs de la tolérance périphérique

"Qui" ?

Les arguments

- Induction de tolérance orale
- La thymectomie néonatale/
Résection tissulaire (néonatale)
- Les déficits immunitaires (B et T)
- Les traitements immunosuppresseurs



**Maladies
auto-immunes**

Les effecteurs de la tolérance périphérique

Les candidats

- Les cellules présentatrices d'Ag
 - Qualité de la présentation
 - Différentes CPAg en fonction de l'organe
- Les cellules NK et NK-T
 - Modèles de souris NOD (V α 24/JQ)
- Les lymphocytes B
 - Le réseau idiotypique
- Les lymphocytes T CD8
 - Cytokines anti-inflammatoires (Tc2)
- **Les T CD4**

Human autoreactive CD4⁺ t cells from naive CD45RA and memory CD45RO subsets differ with respect to epitope specificity and functional antigen avidity P.A. Muraro, M. Pette, B. Bielekova, H.F. McFarland, and R. Martin. *The Journal of Immunology*, 2000, 164: 5474-5481.

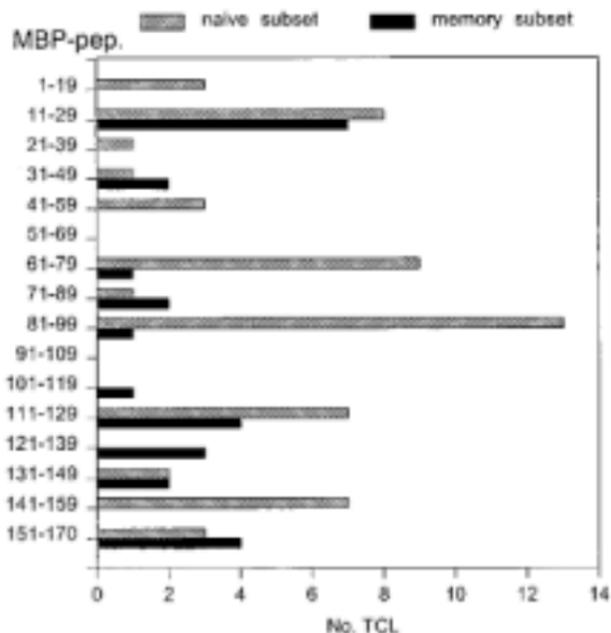
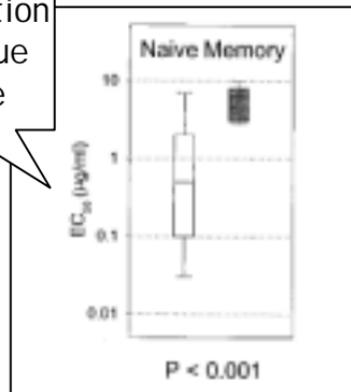


FIGURE 1. Summary of MBP peptide specificities of CD45RA⁺ vs CD45RO⁺ subset-originating TCC. The fine Ag specificity of 85 TCC was tested against a set of overlapping peptides spanning the MBP sequence. Included are data from both MS patients and controls. The number of TCC specific for each MBP peptide is plotted on the x-axis, distinct in CD45RA⁺ subset-derived (hatched bars) and CD45RO⁺ subset-derived (filled bars). Remarkably, T cell lines specific for the immunodominant epitopes MBP(61-79, 81-99, and 141-159) predominantly emerged from the CD45RA⁺CD4⁺ subset.

Concentration antigénique optimale



- ✓ **LB** Jr. 1996. Experimental autoimmune encephalomyelitis induction in genetically B cell-deficient mice. Wolf, S.D. *J. Exp. Med.* 1996; 184:2271-2278.

- ✓ **CD8** Less mortality but more relapses in experimental allergic encephalomyelitis in CD8-/- mice. Koh, D.R. *Science.* 1992; 256:1210-1213.

- ✓ **NK-T cells (IL-4)** Differential expression of NK T cell V α 24JQ invariant TCR chain in the lesions of multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Zsolt Illés. *J. I.*, 2000; 164; 4375-4381.

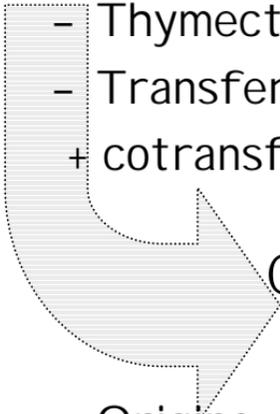
- ✓ **Modèle de souris NOD : CD4⁺/CD62L⁺/CD25⁺** Mature mainstream TCR $\alpha\beta$ CD4 thymocytes expressing L-selectin mediate "active tolerance" in the nonobese diabetic mouse. André Herbelin. *J. I.*, 1998, 161:2620-2628.

- ✓ **Rôle de la diversité du répertoire T** Regulatory CD4⁺ T cells expressing endogenous T cell receptor chains protect myelin basic protein-specific transgenic mice from spontaneous autoimmune encephalomyelitis. D. Olivares-Villagómez, *JEM*, 1998; 188, 1883-1894.

Les LT CD4⁺ "régulateurs"

- **Données expérimentales :**

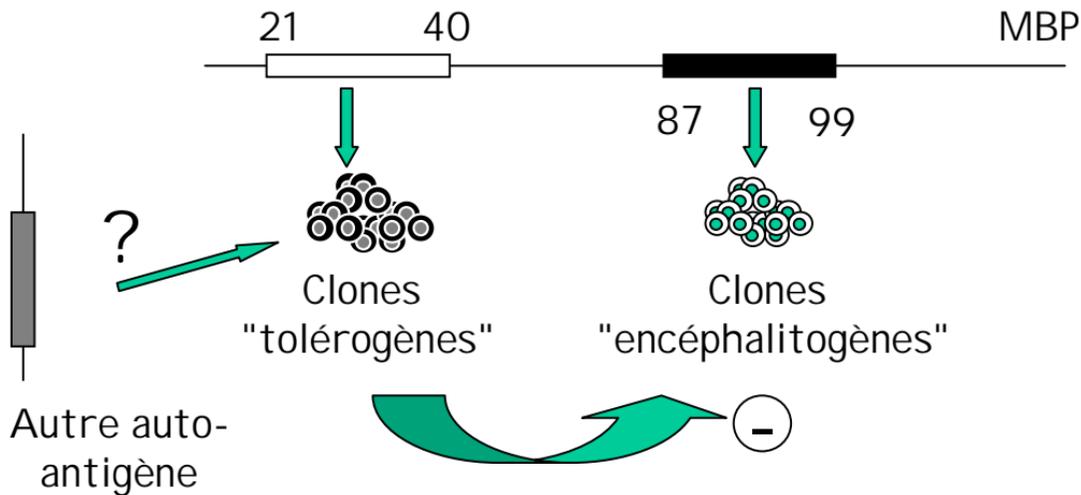
- Thymectomie néonatale → maladies auto-immunes
- Transfert de LT CD45RB^{Hi} → Colite
- + cotransfert de LT CD45RB^{Lo} → ~~Colite~~



CD4 régulateurs (< 10% des CD4 totaux)
CD4⁺ CD25⁺ CD45RO (CTLA-4⁺)

- Origine : intra-thymique
- Répertoire = ? (certains épitopes d'auto-antigènes ?)
- Mécanismes d'action = ?
indépendants des cytokines anti-inflammatoires (TGFβ^{-/-}/IL-10^{-/-})

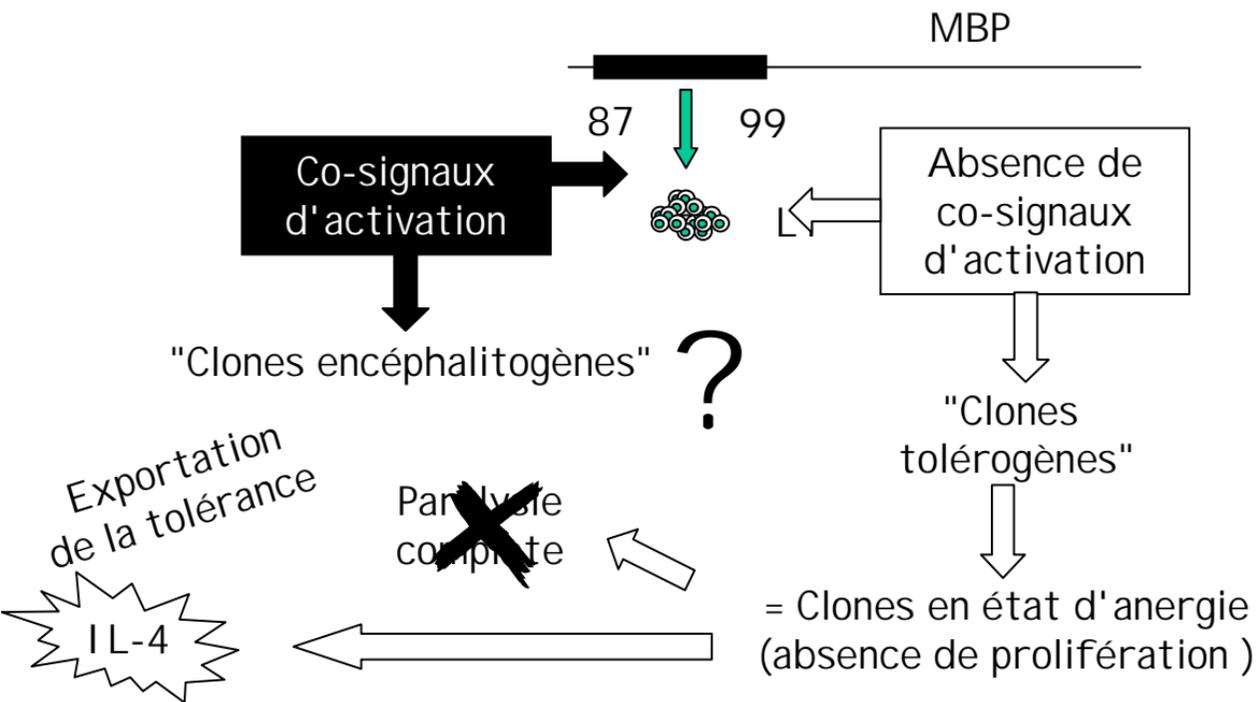
Hypothèses



Mécanismes de "suppression supraclonale"

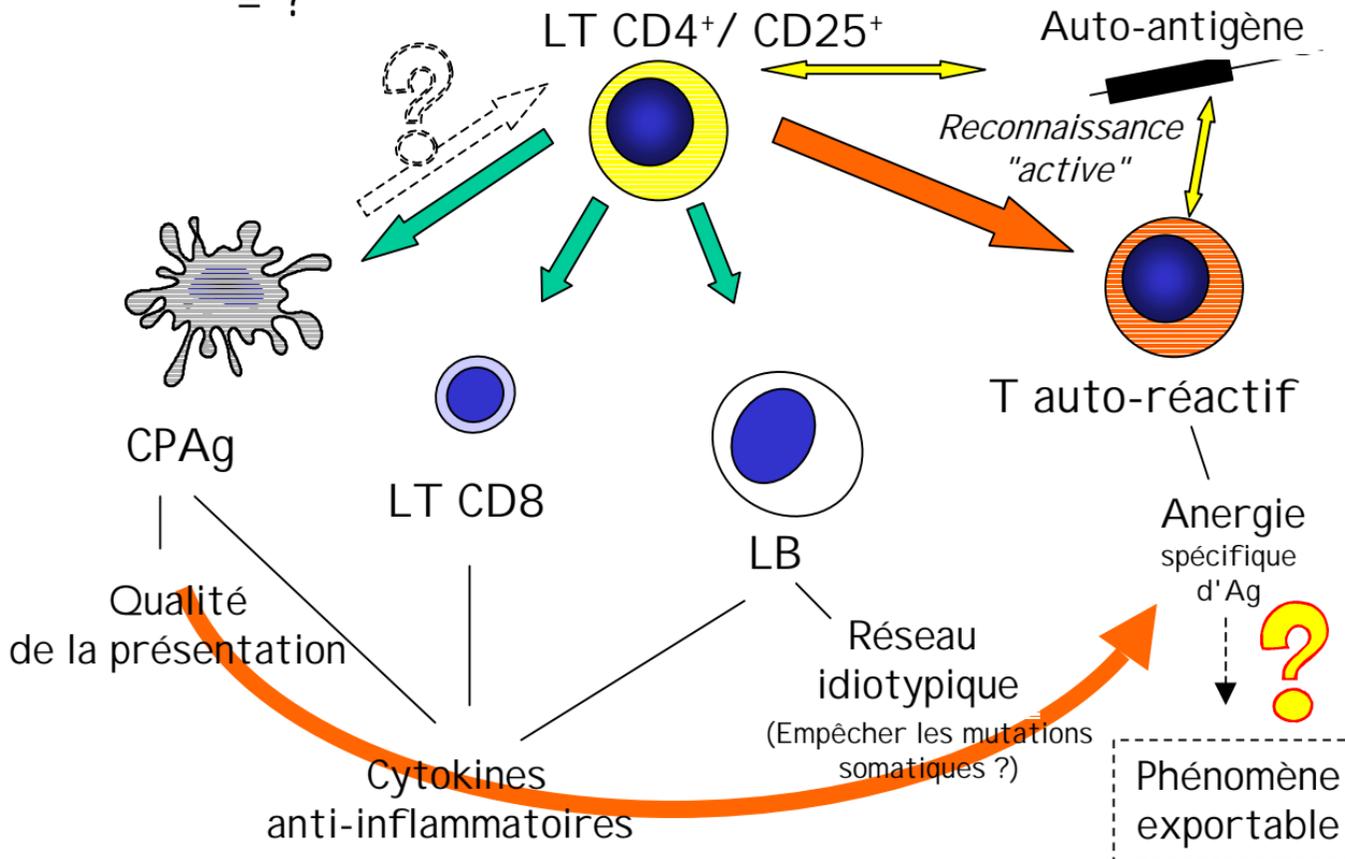
Cellules anergiques

Capables d'exporter leur état d'anergie ?



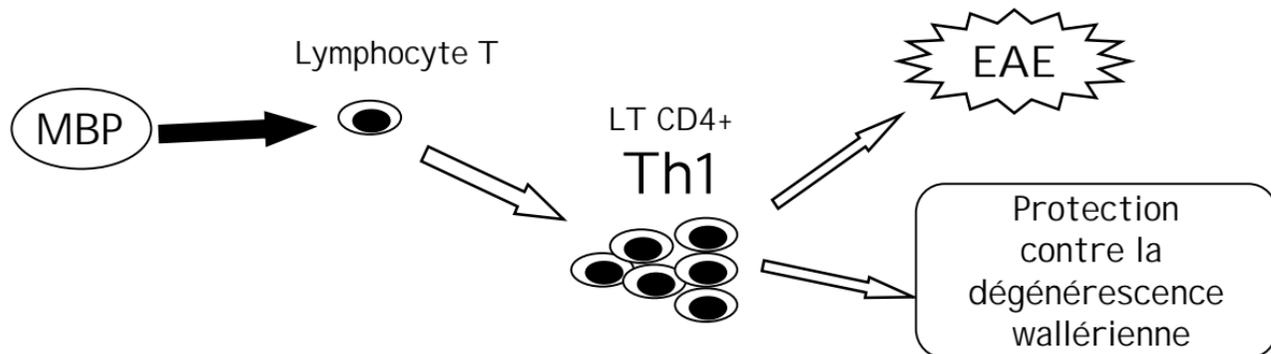
Mécanismes d'action

= ?

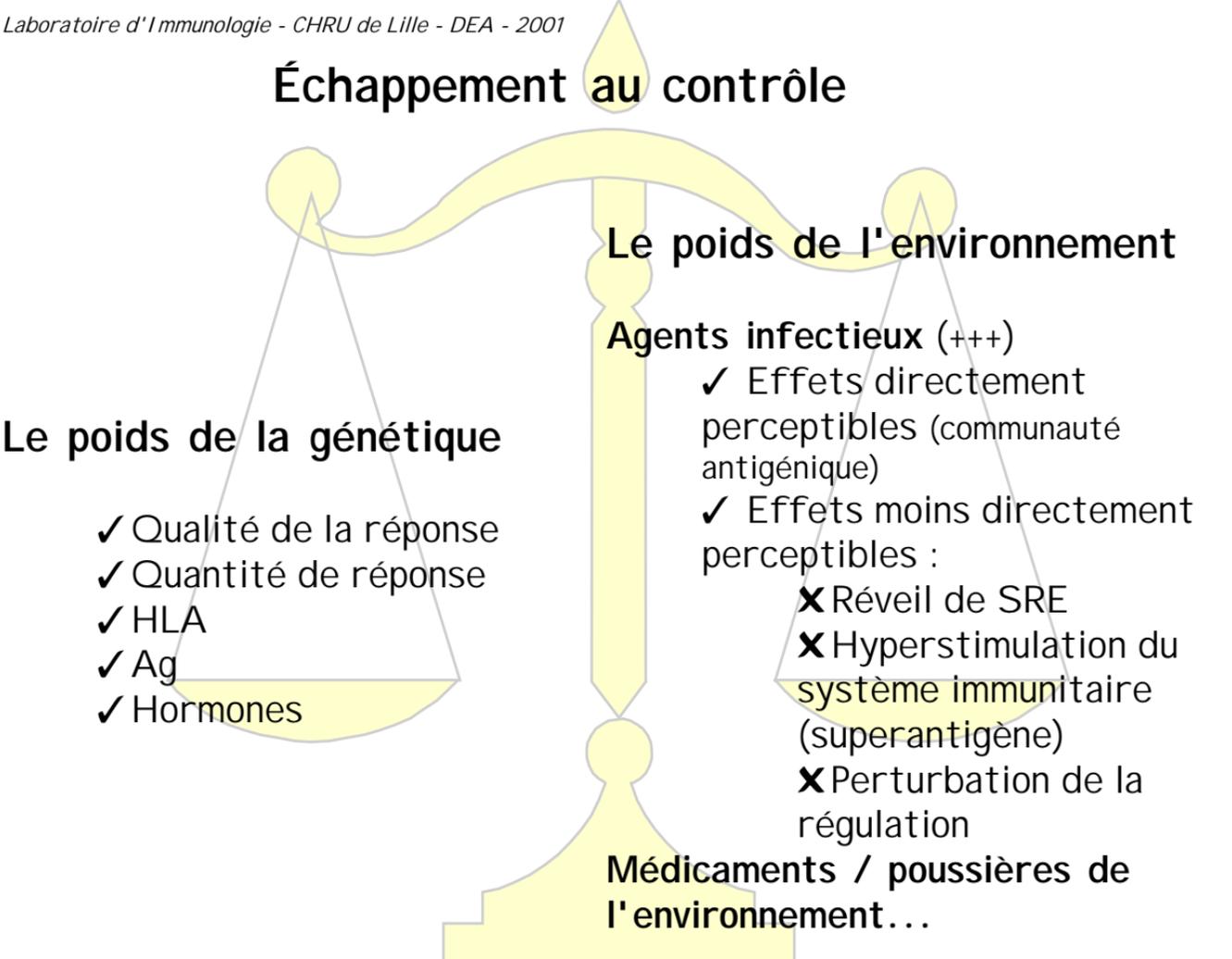


Une autoréactivité "agressive" bénéfique

- Réseau idiotypique (clairance des cellules en apoptose)
- Auto-immunity can benefit self-maintenance. M. Schwartz and I.R. Cohen. Immunology Today, 2000 vol 21 N°6 p265.



Échappement au contrôle



Le poids de la génétique

- ✓ Qualité de la réponse
- ✓ Quantité de réponse
- ✓ HLA
- ✓ Ag
- ✓ Hormones

Le poids de l'environnement

Agents infectieux (+++)

- ✓ Effets directement perceptibles (communauté antigénique)
- ✓ Effets moins directement perceptibles :
 - ✗ Réveil de SRE
 - ✗ Hyperstimulation du système immunitaire (superantigène)
 - ✗ Perturbation de la régulation

Médicaments / poussières de l'environnement...

Conclusion

- ✓ Un contrôle actif +++ (contact avec l'Ag)
- ✓ Un contrôle à plusieurs niveaux
- ✓ Importance (probable) des contacts membranaires
- ✓ Importance relative des cytokines anti-inflammatoires

Rôle du composant immun dans les maladies "auto-immunes" = ???

Pour les curieux ...

Regulatory T cells in autoimmunity. E. M. Shevach *Annu. Rev. Immunol.* 2000. 18:423-449

Current Opinion in Immunology, 12:676-83